

TRATAMENTUL MODERN AL HEPATITEI CRONICE VIRALE B

Tatiana CUCU¹, Victor PÂNTEA²,
Gheorghe PLĂCINTĂ², Lilia COJUHARI²,
Valentin CEBOTARESCU², Cristina CUCU²,
Tatiana MURAVCA¹

¹IMSP SCM Sfânta Treime,

²USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Modern treatment of chronic viral hepatitis B

The main treatment goal of the chronic hepatitis B is the permanent and profound suppression of the viral replication in order to prevent its complications, such as cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. The ideal aim of the antiviral therapy is the disappearance of HBsAg, which can rarely be achieved with the currently available anti-HBV agents (interferons and nucleoside/nucleotide analogues). However, it has been shown that the majority of patients with chronic hepatitis B will present clinical improvement after the treatment with nucleoside/nucleotide oral drugs and the pharmacological class used will depend on the level of the viral load and on the clinical features of the patient. Another method of treatment that also presents interest is the therapeutic vaccination with the prophylactic vaccines with HBsAg, resulting in a temporary decrease of the viral load, which is more effective when used in combination with other antiviral treatments, and requiring further studies.

Keywords: chronic viral hepatitis B, modern treatment, suppression of the viral replication, vaccination

Резюме

Современное лечение хронического вирусного гепатита В

Основной целью лечения хронического вирусного гепатита В является постоянное и глубокое подавление вирусной репликации для предотвращения его осложнений, таких как цирроз печени, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. Идеальной задачей противовирусной терапии является исчезновение HBsAg, которое редко можно достичь с помощью противовирусных препаратов, действительных в настоящее время (интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов). Тем не менее, было доказано, что большинство пациентов с хроническим гепатитом В имеют клиническое улучшение после лечения оральными аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, и используемый класс препаратов будет зависеть от степени вирусной нагрузки и клинических особенностей пациента. Представляет интерес также терапевтическая вакцинация профилактическими вакцинами с HBsAg, в результате чего имеет место временное снижение вирусной нагрузки. Этот метод является более эффективным при использовании в комбинации с другими противовирусными препаратами и также требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, современное лечение, подавление вирусной репликации, вакцинация

Introducere

Infecția cu VHB reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. A fost estimat că 500 milioane persoane sunt infectate cronic cu VHB și că până la 2 milioane persoane decedază anual din cauza complicațiilor hepatitelor cronice virale B (HCVB), precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [16]. Este evident că există necesitatea unui tratament eficient și eradicarea infecției cronice cu VHB.

Se consideră că supresia permanentă și profundă a replicării virale este benefică pentru prevenirea complicațiilor HCVB, deoarece s-a demonstrat că viremia persistentă cu VHB este cel mai important indicator al progresării maladiei spre ciroză, insuficiență hepatică sau spre dezvoltare a carcinomului hepatocelular [14]. Prin urmare, scopul inițial al tratamentului constă în suprimarea replicării active virale și întreruperea ulterioară a activității hepatitei [6].

În prezent, în tratamentul HCVB sunt utilizate două grupe de medicamente: interferoni și analogi nucleotidici/nucleozidici – AN. Datorită mecanismului imunomodulator de acțiune, IFN- α/β necesită doar o perioadă limitată de tratament ce duce la un răspuns durabil chiar și după întreruperea lui, dacă răspunsul punctului final este favorabil. Suplimentar la aceasta, α -IFN pegilat (Peg-IFN), recent aprobat, arată o eficacitate ușor crescută, comparativ cu IFN- α/β standard [31].

Ca și în cazul tratamentului cu IFN, factorul cheie pentru obținerea controlului permanent asupra VHB este inducerea răspunsurilor imune virus-specifice eficiente, care sunt destul de puternice și care reglează eficient replicarea virală. Cu alte cuvinte, vaccinul terapeutic reprezintă un candidat promițător pentru tratamentul infecției cronice cu VHB [34].

În această revistă a literaturii sunt descrise tacticile actuale sau de viitor, utilizate în tratamentul HCVB, cu scopul obținerii controlului de durată sau eradicării infecției cu VHB.

Grupele de medicamente utilizate în tratamentul hepatitei cronice virale B

Obiectivele tratamentului HCVB constau în ameliorarea calității vieții pacienților, prevenirea sau stoparea progresării maladiei hepatice până la insuficiență hepatică, minimizarea riscului dezvoltării carcinomului hepatocelular și scăderea riscului de transmisie a infecției. Tratamentul de primă linie trebuie să includă un agent medicamentos cu cea mai înaltă potență și barieră la rezistență. Acest agent

trebuie să fie capabil de a reduce rapid viremia până la nivele nedetectabile și să mențină în mod continuu ADN VHB la nivele nedetectabile. Capacitatea de control al VHB cu o durată limitată de tratament va fi, de asemenea, importantă [8].

Tratamentul cu IFN. Interferonii reprezintă niște citokine cu proprietăți antivirale directe și imunomodulatoare. Datorită acestor proprietăți, IFN ar putea reprezenta un tratament ideal pentru pacienții cu HCVB; cu toate acestea, eficacitatea terapiei cu interferon la pacienții randomizați este joasă. Seroconversia HBeAg are loc la 25–40% din pacienții tratați [2, 3]. Tratamentul cu IFN este mai puțin eficient în inducerea seroconversiei HBeAg la bolnavii cu niveluri înalte de ADN VHB ($> 2 \times 10^7$ UI/ml). Ratele seroconversiei HBeAg sunt de asemenea reduse la pacienții cu niveluri joase de ALT ($> 2 \times$ limita superioară a valorii normale de laborator). Alți indicatori ai unui răspuns slab includ sexul masculin, vârsta mai mare de 40 de ani, ciroza hepatică și genotipul VHB C sau D [4]. Avantajele posibile ale tratamentului cu interferon, comparativ cu analogii nucleozidici/nucleotidici, includ durata fixă mai scurtă de tratament, absența mutațiilor de rezistență, seroconversia durabilă a HBeAg și posibilitatea seroconversiei HBsAg.

În general, terapia cu IFN nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică B cu încărcătură virală înaltă și nivel jos de ALT, din cauza ratei scăzute de răspuns. Bolnavii cu ciroză decompensată ca rezultat al hepatitei B nu trebuie tratați cu IFN, deoarece există un risc înalt de complicații severe, cum ar fi insuficiența hepatică și sepsisul. Acestor pacienți le este indicat tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici orali [8].

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale terapiei cu IFN sunt reprezentate de un sindrom similar celui gripal, cu simptome de stare de rău general, febră, fatigabilitate, cefalee, mialgii și reacții locale la locul injectării. Aceste simptome apar de timpuriu în tratament și deseori se ameliorează în timp. Reacțiile adverse psihiatrice – schimbări de dispoziție, insomnie, depresie și iritabilitate – au o severitate variabilă și deseori se intensifică odată cu continuarea tratamentului [8].

Tratamentul HCVB HBeAg-pozitive cu IFN standard sau PEG IFN. IFN standard este administrat subcutanat în doză de 10 milioane UI, de 3 ori pe săptămână, sau de 5 milioane UI zilnic, pentru o durată de timp de la 16 până la 24 de săptămâni [2, 3]. La tratamentul cu IFN standard, rata seroconversiei de HBeAg este de aproximativ 30%. Terapia cu PEG IFN alfa-2a și alfa-2b este aprobată pentru tratamentul hepatitei cronice B și acesta, de asemenea, poate induce seroconversia HBeAg la aproximativ 30% din

pacienți [15, 21, 27]. Durata optimă a tratamentului cu PEG IFN (24 sau 48 de săptămâni) rămâne încă neclară. Adăugarea lamivudinei la terapiile pe bază de IFN nu pare să amelioreze rezultatele totale. Rolul potențial al altor analogi nucleozidici/nucleotidici, în combinație cu terapiile pe bază de IFN, sunt studiate în continuare. Scopul terapiei (menținerea răspunsului virologic) este de a obține seroconversia HBeAg, normalizarea nivelului de ALAT și menținerea nivelului de ADN VHB la < 2000 UI/ml [8].

Seroconversia HBeAg este de durată la 70-80% din pacienți, cu până la 8 ani de supraveghere după tratamentul cu IFN [20]. Clearance-ul întârziat al HBsAg poate avea loc la bolnavii tratați cu IFN; acest fapt însă poate fi observat doar la un număr mic de pacienți ($< 10\%$) [17]. Persoanele la care seroconversia HBeAg se dezvoltă după tratamentul cu IFN prezintă o supraviețuire mai bună și fără complicații [10, 22].

Analiza datelor din cadrul a două studii mari cu PEG IFN referitor la tratamentul hepatitei cronice HBeAg-pozitive a confirmat că genotipul A, încărcătura virală mică și nivelul înalt de ALT sunt indicatori ai răspunsului la tratamentul cu IFN. Pacienții cu hepatită B genotip D nu răspund la terapia cu interferon [4].

Pe parcursul tratamentului cu PEG IFN, monitorizarea scăderii HBsAg și nivelurilor de ADN VHB sunt utile pentru a selecta în continuare pacienții ce vor beneficia de cursul întreg de terapie cu interferon. În cazul în care HBsAg și nivelurile de ADN VHB nu scad semnificativ peste 24 de săptămâni de tratament cu PEG IFN, nu este posibilă menținerea răspunsului virologic și terapia poate fi întreruptă [12]. Deoarece nivelul de HBsAg nu este un test clinic de rutină, nivelul de ADN VHB trebuie verificat în săptămânile 12, 24 și 48. Un nonrăspuns virologic primar este scăderea nivelului de ADN VHB $< 1 \log_{10}$ în săptămâna 12 de tratament. Un răspuns virologic adecvat este definit ca scăderea nivelului de ADN VHB până la < 2000 UI/ml, sau o scădere mai mare de $2 \log_{10}$ a nivelului de ADN VHB în săptămâna 24 de terapie. Aceste definiții și monitorizarea pot ajuta la luarea deciziei despre continuarea tratamentului cu PEG IFN.

Tratamentul HCVB HBeAg-negativ cu IFN standard sau PEG IFN. La pacienții cu hepatită cronică HBeAg-negativă, ratele de răspuns la tratamentul cu IFN standard sunt inferioare și mai de scurtă durată decât răspunsurile obținute la cei HBeAg-pozitivi. Tratamentul cu PEG IFN și cel cu IFN standard al pacienților cu hepatită cronică HBeAg-negativă nu au fost comparate în mod direct. Cu toate acestea, un program săptămânal de injecții este de preferat injecțiilor zilnice sau de 3 ori pe săptămână, atunci când costul tratamentului este echivalent. Serocon-

versia HBeAg nu poate reprezenta un punct final al terapiei. Normalizarea nivelului de ALT și supresia virală a nivelului de ADN VHB până la < 2000 UI/ml devine punctul final al tratamentului. La administrarea PEG IFN alfa-2a timp de 48 de săptămâni, tratamentul este eficient în cazul supresiei ADN VHB până la < 20.000 copii/ml (aproximativ 4000 UI/ml) la 43% de pacienți [24].

Adăugarea lamivudinei la PEG IFN alfa-2a nu a ameliorat rata de supresie virală. Rata de răspuns de lungă durată cu ADN VHB nedetectabil în săptămâna 24 de post-tratament este $< 20\%$. Un număr mic de pacienți care au răspuns la terapie au pierdut HBsAg. Într-un studiu de supraveghere a acestor pacienți, efectuat cu 3 ani mai târziu, 28% dintre cei tratați cu PEG IFN au avut niveluri de ADN VHB < 2000 UI/ml, demonstrând că răspunsul poate fi de lungă durată [23]. Aceste date susțin utilizarea PEG IFN în terapia hepatitei cronice HBeAg-negative.

Monitorizarea HBsAg a fost propusă în calitate de instrument pentru monitorizarea răspunsului pacienților cu hepatită cronică B HBeAg-negativă la tratamentul cu PEG IFN. Absența scăderii HBsAg sau o scădere de ADN VHB de $< 2 \log_{10}$ copii/ml în săptămâna 12 de terapie par a avea o valoare predictivă negativă puternică a menținerii răspunsului virologic [26]. Pacienții fără scăderea nivelului de HBsAg sau cu o reducere mai mică de $2 \log_{10}$ a nivelului de ADN VHB în săptămâna 12 de tratament nu vor prezenta un răspuns virologic susținut și tratamentul cu interferon poate fi întrerupt.

Ținta AN este reverstranscriptaza VHB, aceștia fiind inhibitori puternici ai replicării virale. Tratamentul cu AN, de obicei, are ca rezultat o scădere rapidă a nivelurilor serice de ADN VHB, iar terapia de lungă durată duce la reducerea fibrozei și decompensării hepatice, și, în consecință, a mortalității pacienților cu boli hepatice [9]. Introducerea AN a deschis o nouă epocă în tratamentul HCVB, oferind o opțiune terapeutică sigură, eficientă și cu o bună tolerabilitate. Cu toate acestea, există și un dezavantaj al tratamentului cu AN, care nu este deloc neglijabil. Deoarece eradicarea completă a infecției VHB este rareori obținută cu acest tratament, AN trebuie administrați pentru o perioadă de timp extrem de lungă. Iar tratamentul de lungă durată este uneori asociat cu un risc sporit de dezvoltare a rezistenței virale la agenții medicamentoși, ceea ce duce eventual la recidivarea și progresarea maladiei [1].

Agenții medicamentoși orali pentru tratamentul hepatitei B și utilizarea lor

Tenofovirul. Tenofovir disoproxil fumarat este cel mai recent preparat antiviral oral, aprobat pentru tratamentul infecției cronice VHB. Tenofovirul este un inhibitor nucleotidic purinic de reverstranscriptază,

care are o eficacitate demonstrată în hepatita cronică B HBeAg-positivă și HBeAg-negativă în absența tratamentului. Acesta este autorizat pentru infecția HIV, dar are, de asemenea, o activitate puternică anti-VHB. Tenofovirul este, la fel, un medicament de elecție în terapia coinfecției VHB/HIV, ca parte a terapiei antiretrovirale înalt active (HAART) [8].

Rezistența la lamivudină. Tenofovirul, de asemenea, pare a fi eficient în tratamentul pacienților cu HCVB, rezistenți la lamivudină. Deși sunt încă în curs de desfășurare, studiile randomizate de faza 3 cu utilizarea tenofovirului sau a tenofovirului plus emtricitabină (Truvada, Gilead Sciences, SUA), studiile retrospective cu tenofovir, cu sau fără administrarea concomitentă de lamivudină, au raportat rate înalte de supresie virală la pacienții cu mutația rtL180M±rtM204V/I documentată [32]. Rămâne neclar faptul dacă administrarea concomitentă de lamivudină necesită a fi continuată la acești pacienți, dar este rezonabilă o perioadă scurtă (de 6 luni) de suprapunere cu lamivudină. Aceste studii au dus la adoptarea rapidă a tenofovirului în calitate de tratament de elecție pentru HCVB rezistentă la lamivudină [8].

Rezistența la adefovir. Lipsesc date clinice despre utilizarea tenofovirului pentru tratamentul pacienților cu HCVB rezistentă la adefovir. Tenofovirul pare a avea o eficacitate redusă la pacienții cu mutația rezistentă la adefovir documentată (rtN236T), din cauza rezistenței încrucișate parțiale [8]. În această situație, combinația dintre tenofovir și emtricitabină ar putea fi mai eficientă. La pacienții cu rtA181V, pare a fi păstrat răspunsul la tenofovir, sugerând faptul că confirmarea mutațiilor specifice, rezistente la antivirale, este importantă înaintea instituirii tratamentului.

Entecavirul este un analog guanozinic selectiv și un inhibitor puternic al replicării ADN VHB. S-a demonstrat că acesta este mai eficient decât lamivudina în ceea ce privește supresia virală la pacienții care nu primesc tratament [5]. Entecavirul a fost bine tolerat și a avut un profil de reacții adverse similar cu cel al lamivudinei în studiile clinice mari. La pacienții ce nu au primit tratament, seroconversia HBeAg peste 1 an este similară cu cea determinată la administrarea altor analogi nucleozidici (21% peste 1 an și 39% peste 3 ani) [5]. Rezistența la entecavir necesită prezența mutațiilor YMDD, care conferă rezistența la lamivudină, și, de asemenea, necesită prezența a una din două sau trei mutații suplimentare. Aceste mutații suplimentare izolate nu induc rezistența la entecavir. Prin urmare, pacienții tratați cu entecavir cu rezistență preexistentă la lamivudină prezintă un risc de dezvoltare a rezistenței la entecavir [33]. Din

acest motiv, preparatul dat nu trebuie utilizat în terapia bolnavilor de HCBV rezistentă la lamivudină.

Lamivudina este un analog nucleozidic pirimidinic, inhibitor al VHB polimerazei. În general, lamivudina este eficientă în reducerea nivelurilor de ADN VHB și posedă o siguranță stabilită de lungă durată. Cu toate acestea, principalul dezavantaj al lamivudinei este riscul extrem de înalt de dezvoltare a rezistenței antivirale, atingând 70% peste 4 ani [18]. Mai mult decât atât, dezvoltarea rezistenței la lamivudină poate duce la rezistență încrucișată la alți agenți antivirali, cum ar fi entecavirul și telbivudina, limitând astfel opțiunile viitoare de tratament. Prin urmare, lamivudina nu mai reprezintă un medicament de primă linie în terapia hepatitei B, dar mai poate avea încă un rol limitat în anumite situații, în care este indicată terapia pe o perioadă scurtă de timp, precum ar fi tratamentul femeilor gravide purtătoare de VHB imune tolerante, sau în calitate de profilaxie pentru pacienții supuși imunosupresiei de scurtă durată [8].

A fost demonstrat faptul că lamivudina reduce progresarea bolilor hepatice și, posibil, a hepatomeiilor la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B, comparativ cu placebo, conform unui studiu randomizat [28]. Beneficiul tratamentului a fost diminuat la cei ce au dezvoltat rezistență la lamivudină și rezistență antivirală primară, indicând importanța supresiei virale și evitării rezistenței.

Adefovir dipivoxilul este un analog nucleotidic. Adefovirul este un agent cu o acțiune mai puțin puternică și nu induce supresia virală completă la majoritatea pacienților pe parcursul primului an, posibil din cauza dozei zilnice aprobate joase (10 mg). Factorii de risc pentru rezistența la adefovir sunt încărcătura virală înaltă de la începutul tratamentului și supresia virală inadecvată pe parcursul lui [13]. Reacțiile adverse ale adefovirului includ nefrotoxicitatea, hipofosfatemia și, rareori, sindromul Fanconi. Prin urmare, funcția renală (rata estimată de filtrare glomerulară) trebuie monitorizată la inițierea tratamentului și o dată la fiecare 3 luni pe parcursul terapiei. Terapia cu adăugarea adefovirului este utilă la pacienții cu rezistență la lamivudină, deși, în această situație, tratamentul de elecție a devenit cel cu tenofovir [8].

Telbivudina este un analog beta-L-nucleozidic, cu o eficacitate virală relativ puternică împotriva VHB. Telbivudina a fost mai eficientă decât lamivudina la pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-positivă și HBeAg-negativă în absența tratamentului [19]. Cu toate acestea, ratele de rezistență genotipică de 5% și 11% au fost raportate după unul și după doi ani de tratament cu telbivudină, respectiv [19]. Creșterile asimptomatice ale creatininkinazei și miozitele simp-

tomatice au avut loc la aproximativ 12% pacienți. Din cauza acestor dezavantaje, telbivudina nu este considerată ca terapie de primă linie pentru hepatita cronică B în America de Nord. Cu toate acestea, ea este disponibilă în mai multe țări asiatice și există posibilitatea ca imigranții recentți să fi fost expuși la telbivudină.

Telbivudina ar putea avea un rol limitat pentru tratamentul de scurtă durată la femeile gravide purtătoare de VHB, cu o încărcătură virală înaltă, deoarece este clasificată ca clasa B FDA (Food and Drug Administration) în sarcină [8]. Într-un studiu recent ce a inclus 229 de femei gravide purtătoare de VHB, din China, telbivudina administrată în cel de-al doilea sau cel de-al treilea trimestru de sarcină a fost eficientă în suprimarea nivelurilor de ADN VHB și în reducerea riscului de transmitere perinatală a VHB (0% versus 8% HBsAg- pozitive la copiii cu telbivudină versus copiii cu placebo, la supravegherea postpartum de 7 luni) [11].

Emtricitabina (FTC) este un analog nucleozidic pirimidinic, cu un spectru de activitate și un profil de rezistență foarte asemănătoare lamivudinei (3TC). Deși este licențiată pentru utilizarea în combinație cu tenofovirus (Truvada, Gilead Sciences Inc., SUA) în Canada pentru HIV, aceasta nu este licențiată pentru utilizare în calitate de monoterapie în infecția cu VHB [8].

Terapia de combinație de novo. Deși terapia de combinație pentru hepatita B ar putea fi potrivită pentru anumite populații de pacienți, există puține date pentru susținerea utilizării de rutină a acesteia la bolnavii nesupuși tratamentului. Regimurile sugerate includ lamivudina plus tenofovir, tenofovir plus emtricitabină sau tenofovir plus entecavir. În cadrul unui studiu unicentric, în care combinația dintre lamivudină și adefovir a fost comparată cu utilizarea separată a lamivudinei, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește supresia ADN VHB, seroconversia HBeAg sau normalizarea ALAT [29]. Cu toate acestea, rezistența la lamivudină a fost semnificativ mai joasă în grupul cu tratament combinat, comparativ cu grupul cu monoterapie. Totodată, combinația dintre lamivudină plus telbivudină a fost mai puțin eficientă decât monoterapia cu telbivudină, conform tuturor punctelor finale, posibil din cauza antagonismului antiviral.

Monitorizarea tratamentului cu analogi nucleozidici/nucleotidici. Pacienții tratați cu analogi nucleozidici/nucleotidici trebuie monitorizați în privința nivelului de ADN VHB și ALAT inițial o dată la fiecare 3 luni de tratament și o dată la fiecare 6 luni odată ce este obținută aviremia. Acest fapt are scopul de a confirma o scădere inițială a nivelului de ADN VHB și, în cazul lamivudinei, telbivudinei și

adefovirului, de a determina dacă poate fi menținut tratamentul cu același medicament sau dacă trebuie adăugat sau substituit un alt medicament [8]. Nivelurile de ADN VHB trebuie monitorizate regulat, pentru a permite detectarea la timp a rezistenței antivirale primare. Pacienții tratați cu agenți nucleotidici necesită monitorizarea funcției renale și a nivelurilor de fosfat seric o dată la fiecare 3-6 luni. Pacienții ce primesc telbivudină necesită monitorizarea nivelurilor de creatininkinază. Aceștia trebuie supuși în continuare screeningului pentru carcinom hepatocelular, conform ghidurilor actuale, indiferent de răspunsul la tratamentul antiviral.

Punctul final tradițional al terapiei antivirale orale pentru pacienții HBeAg-pozitivi este seroconversia HBeAg. Probabilitatea seroconversiei HBeAg este similară la diferiți agenți (aproximativ 20% în anul 1) și crește de la 40% la 50% după 5 ani de terapie continuă. Se recomandă 12 luni suplimentare de terapie de consolidare după seroconversia HBeAg, pentru a reduce riscul recidivelor virologice după seroconversie. Durabilitatea terapiei orale este de aproximativ 75%. Continuarea tratamentului este recomandată pentru acei pacienți care nu au obținut încă seroconversia HBeAg [8].

Pentru pacienții HBeAg-negativi, durata terapiei este întrucâtva nedefinită. A fost dificil de a identifica indicatorii unui răspuns durabil în studiile clinice. Prin urmare, majoritatea acestor bolnavi vor necesita terapie de lungă durată. Punctul final definitiv, deși dificil de obținut, la această categorie de pacienți este pierderea sau seroconversia HBsAg. Pierderea HBsAg a fost raportată în 12% cazuri pacienți HBeAg-pozitivi și la < 1% HBeAg-negativi, ce primesc terapie continuă cu tenofovir [8].

Vaccinurile profilactice cu HBsAg pentru vaccinarea terapeutică

Prima serie de studii cu vaccinuri terapeutice a fost desfășurată cu vaccinurile profilactice HBsAg, disponibile comercial [34]. Un studiu-pilot inițial a demonstrat că vaccinarea cu HBsAg a indus răspunsuri de proliferare celulară și producerea de IFN- γ specific pentru HBsAg, și reducerea nivelurilor serice de ADN VHB la unii pacienți (7 din 27 pacienți au fost pozitivi pentru răspunsul proliferativ la proteina de înveliș) [7]. Studiile următoare au demonstrat, de asemenea, că vaccinarea cu HBsAg a indus răspunsuri T-celulare HBsAg-specifice, o scădere a nivelurilor de ADN VHB și o creștere semnificativă a seroconversiei HBeAg/Ac; cu toate acestea, majoritatea acestor efecte au fost temporare [30]. Totodată, doar câțiva pacienți în aceste studii au demonstrat clearance-ul HBsAg și apariția anticorpilor anti-HBsAg [30].

Deoarece scopul final al tratamentului HCVB este clearance-ul HBsAg și inducerea formării an-

ticorpilor anti-HBsAg, care ar putea neutraliza particulele virale, utilizarea HBsAg pentru tratamentul cu vaccin pare a fi o opțiune rezonabilă. Cu toate acestea, rezultatele studiilor desfășurate indică clar că vaccinurile profilactice clasice nu posedă destul potențial antiviral și că este necesară elaborarea unor noi vaccinuri sau a unei strategii mai eficiente [34].

Cercetările au arătat, de asemenea, că vaccinurile cu HBsAg sunt mai eficiente atunci când sunt utilizate la pacienții cu încărcătură virală joasă, sugerând posibilitatea că prezența antigenilor virali excesivi reduce eficacitatea vaccinării [25]. Prin urmare, combinarea cu medicamentele antivirale, ce pot suprima replicarea virală și reduce, simultan cu vaccinarea, încărcătura antigenică virală, se consideră una dintre cele mai bune tactici terapeutice [34].

Concluzii

1. Scopul tratamentului antiviral în hepatita cronică virală B este ameliorarea calității vieții și supraviețuirii prin prevenirea progresării bolii spre ciroză, ciroză decompensată, carcinom hepatocelular și deces. Acest scop poate fi obținut cu condiția supresiei continue a replicării VHB.

2. Terapia trebuie să asigure gradul de supresie virologică, care va duce la remisie biochimică, ameliorare histologică și la prevenirea complicațiilor.

3. Obiectivul ideal al tratamentului antiviral este dispariția HBsAg, ceea ce poate fi rareori obținut cu agenții anti-VHB valabili în prezent.

Bibliografie

1. Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., Tipples G.A., Walters K.A., Tyrrell D.L., Brown N., Condey L.D. *Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine*. In: *Hepatology*, 1998; nr. 27, p. 1670-1677.
2. Brook M.G., McDonald J.A., Karayiannis P. et al. *Randomised controlled trial of interferon alfa 2A (Roferon-A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: Factors that influence response*. In: *Gut*, 1989; nr. 30, p. 1116-1122.
3. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., Coco B., Ciccorossi P., Bonino F. *Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon*. In: *J. Hepatol.*, 2003; nr. 39 (Suppl 1), p. 164-167.
4. Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K. et al. *Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa*. In: *Gastroenterology*, 2009; nr. 137, p. 2002-2009.
5. Chang T.T., Gish R.G., de Man R. et al. *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2006; nr. 354, p. 1001-1010.
6. Chisari F.V., Ferrari C. *Hepatitis B virus immunopathogenesis*. In: *Annu Rev. Immunol.*, 1995; nr. 13, p. 29-60.
7. Coullin I., Pol S., Mancini M., Driss F., Brechot C., Tiollais P., Michel M.L. *Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: induction of T cell proliferative responses specific*

- for envelope antigens. In: *J. Infect. Dis.*, 1999; nr. 180; p. 15–26.
8. C.S. Coffin, S.K. Fung, M.M. Ma. *Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver Consensus Guidelines*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2012; nr. 26(12), p. 917-938.
 9. Dienstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J., Hann H.W.L., Woessner M., Stephenson S.L., Gardner S., Gray D.F., Schiff E.R. *Histological outcome during long-term lamivudine therapy*. In: *Gastroenterology*, 2003; nr. 124, p. 105–117.
 10. Fattovich G., Giustina G., Realdi G., Corrocher R., Schalm S.W. *Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa*. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). In: *Hepatology*, 1997; nr. 26, p. 1338-1342.
 11. Han G.R., Cao M.K., Zhao W. et al. *A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection*. In: *J. Hepatol.*, 2011; nr. 55, p. 1215-1221.
 12. Hansen B.E., Buster E.H., Steyerberg E.W., Lesaffre E., Janssen H.L. *Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment*. In: *J. Med. Virol.*, 2010; nr. 82, p. 1135-1142.
 13. Hui C.K., Zhang H.Y., Bowden S. et al. *96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 48, p. 714-720.
 14. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J., the REVEAL-HBV Study Group. *Predicting cirrhosis risk based on the levels of circulating hepatitis B viral load*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 130, p. 678–686.
 15. Janssen H.L., van Zonneveld M., Senturk H. et al. *Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial*. In: *Lancet*, 2005; nr. 365, p. 123-129.
 16. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman. *Global cancer statistics*. In: *CA Cancer J. Clin.*, 2011, nr. 61, p. 69–90.
 17. Korenman J., Baker B., Waggoner J., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H. *Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy*. In: *Ann. Intern. Med.*, 1991; nr. 114, p. 629-634.
 18. Lai C.L., Dienstag J., Schiff E. et al. *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2003; nr. 36, p. 687-696.
 19. Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al. *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2007; nr. 357, p. 2576-2588.
 20. Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.E. et al. *Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa*. In: *Gastroenterology*, 1997; nr. 113, p. 1660-1667.
 21. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X. et al. *Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2005; nr. 352, p. 2682-2695.
 22. Lin S.M., Yu M.L., Lee C.M. et al. *Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. In: *J. Hepatol.*, 2007; nr. 46, p. 45-52.
 23. Marcellin P., Bonino F., Lau G.K. et al. *Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a*. In: *Gastroenterology*, 2009; nr. 136, p. 2169-2179.
 24. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F. et al. *Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2004; nr. 351, p. 1206-1217.
 25. Michel M.L., Deng Q., Mancini-Bourgine M. *Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges*. In: *J. Hepatol.*, 2011; nr. 54, p. 1286–1296.
 26. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O. et al. *Early serum HBsAg drop: A strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients*. In: *Hepatology*, 2009; nr. 49, p. 1151-1157.
 27. Niederau C., Heintges T., Lange S. et al. *Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1996; nr. 334, p. 1422-1427.
 28. Papatheodoridis G.V., Lampertico P., Manolakopoulos S., Lok A. *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review*. In: *J. Hepatol.*, 2010; nr. 53, p. 348-356.
 29. Peters M.G., Hann Hw. H., Martin P. et. al. *Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. In: *Gastroenterology*, 2004; nr. 126, p. 91-101.
 30. Pol S., Nalpas B., Driss F., Michel M.L., Tiollais P., Denis J., Brechot C., Multicenter study group. *Efficacy and limitations of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatol.*, 2001; nr. 34, p. 917–921.
 31. Samuel C.E. *Antiviral actions of interferons*. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001; nr. 14, p. 778–809.
 32. Snow-Lampart A., Chappell B., Curtis M. et al. *No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 53, p. 763-773.
 33. Tenney D.J., Levine S.M., Rose R.E. et al. *Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine*. In: *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; nr. 48, p. 3498-3507.
 34. Tetsuya Ishikawa. *Immunoregulation of Hepatitis B virus infection. Rationale and clinical application*. In: *Nagoya J. Med. Sci.*, 2012, nr. 74, p. 217-232.

Prezentat la 23.06.2014

Tatiana Cucu, medic- rezident Medicină Internă,
IMSP SCM Sfânta Treime,
Tel. 069751270; email: cucu_tatiana@inbox.ru